

## • 论著 •

## 中药辨证论治对急性心肌梗死患者心肌组织再灌注的促进作用研究

赵瑞华, 李伟华

(山东省菏泽市中医医院, 山东 菏泽 274035)

**【摘要】** 目的 探讨中西医结合疗法对急性心肌梗死(AMI)心肌组织再灌注的影响。方法 将 92 例 ST 段抬高型急性心肌梗死(STEAMI)患者随机分为治疗组和对照组, 每组 46 例。对照组按 STEAMI 溶栓治疗方案给予尿激酶 1 500 kU 静脉溶栓及常规药物治疗; 治疗组在对照组治疗基础上根据心阳虚脱、心络瘀阻和心气阴虚、心络瘀阻辨证分型分别给予自拟促灌注心滴丸 1 号或 2 号治疗 4 周。分析两组溶栓后 1.5、2、3 h ST 段回落指数(STR); 观察溶栓 24 h 内动态心电图 ST 段无症状再抬高现象; 测定溶栓后不同时间点左室功能和静息心率(RHR)。结果 与对照组比较, 治疗组溶栓后 3 h STR $\geq$ 50% 者的比例明显增多[治疗组 84.78% (39/46), 对照组 65.22% (30/46),  $P < 0.01$ ]; 溶栓 24 h 内 ST 段无症状再升高者明显减少(治疗组 5 例, 对照组 16 例,  $P < 0.01$ ); 1 个月时左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末容积(LVESV)、RHR 明显降低, 左室射血分数(LVEF)明显增加, 并持续 3 个月( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 对 STEAMI 患者在溶栓基础上进行中医辨证论治, 可促进心肌组织再灌注, 改善心脏功能, 降低心脏不良事件的风险。

**【关键词】** 心肌梗死, 急性; 心肌组织再灌注; 辨证论治; 四逆加人参汤; 生脉散; 促灌注心滴丸

中图分类号: R285.6; R542.22 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.06.013

**Clinical research on the dialectical treatment by traditional Chinese medicine to promote the level of myocardial reperfusion of acute myocardial infarction** ZHAO Rui-hua, LI Wei-hua. Heze Hospital of Traditional Chinese Medicine, Heze 274035, Shandong, China

**【Abstract】** **Objective** To approach the impact of combination of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine therapy on the level of myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Ninety-two patients with the primary onset of acute ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEAMI) were randomly divided into the treatment group (46 patients) and control group (46 patients). According to the therapeutic schedule of STEAMI, the control group was treated by thrombolysis with urokinase 1 500 kU intravenous injection and routine therapy. According to TCM principles of differentiation of symptoms and signs, the patients in the treatment group were immediately divided into two types: patients with exhaustion of the yang of the heart and stagnation of the blood of the heart (心阳虚脱、心络瘀阻型) and qi weakness and yin deficiency of the heart and stagnation of the blood of the heart (心气阴虚、心络瘀阻型), and on the basis of the treatment in the control group, they were respectively given dialectical treatment with self-made Cuguan Huoxin drop pill (促灌注心滴丸) NO. 1 or NO. 2. After thrombolysis 1.5, 2, 3 hours, the ST-segment resolution (STR) of the two groups was analyzed to appraise the condition of myocardial perfusion. The asymptomatic ST-segment re-elevation phenomenon after the thrombolytic therapy in 24 hours was observed by dynamic electrocardiogram. The left ventricular function and resting heart rate (RHR) at different time points after thrombolysis as a reference of prognosis were measured. **Results** Compared with the control group, after thrombolysis for 3 hours STR $\geq$ 50% of the treatment group was increased significantly [treatment group: 84.78% (39/46), control group: 65.22% (30/46),  $P < 0.01$ ]; the asymptomatic ST-segment re-elevation within 24 hours of thrombolytic therapy was apparently reduced (5 patients in the treatment group, 16 patients in the control group,  $P < 0.01$ ). After 1 month, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV) and the RHR were significantly reduced, while the left ventricular ejection fraction (LVEF) was increased obviously and keep on so till 3 months ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The TCM dialectical treatment for STEAMI patients on the basis of western method of thrombolysis can promote myocardial reperfusion, improve cardiac function and reduce the risk of adverse cardiac events.

**【Key words】** acute myocardial infarction; myocardial perfusion; dialectical treatment; Sini added Renshen decoction; Shengmai powder; Cuguan Huoxin drop pill

ST 段抬高型急性心肌梗死(STEMI)急诊经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)或静脉溶栓再灌注治疗后,由诸多因素造成冠脉微血管无复流或慢血流,使心肌组织再灌注不良,预示着更严重的心肌损害,直接影响患者的心脏功能和近远期预后,是急性心肌梗死(AMI)再灌注治疗亟待解决的难题。为寻求促进心肌组织再灌注的有效中药,探索中医药在 AMI 抢救中的优势,我们遵循中医辨证论治的原则,结合无复流发生的机制,自拟了促灌注心滴丸进行临床观察,报告如下。

1 资料与方法

1.1 基本情况:选择 92 例在本院连续就诊的初发 STEAMI 患者,按随机原则分为两组。治疗组 46 例中男 40 例,女 6 例;年龄 39~78 岁,平均(59.00±11.26)岁;前壁(前间壁、前壁、广泛前壁、前壁合并下壁)梗死 26 例,非前壁(下壁、下壁合并右心室或后壁、高侧壁)梗死 20 例;胸痛至溶栓时间 3.0~9.5 h,平均(5.62±1.53)h;合并原发性高血压 29 例,糖尿病 16 例。对照组 46 例中男 41 例,女 5 例;年龄 40~75 岁,平均(57.00±10.35)岁;前壁梗死 25 例,非前壁梗死 21 例;胸痛至溶栓时间 3.0~9.0 h,平均(5.36±1.76)h;合并原发性高血压 27 例,糖尿病 17 例。两组患者性别、年龄、合并症、梗死部位、发病至溶栓时间比较差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05),有可比性。

1.2 证候分型方法:①心阳虚脱、心络瘀阻型:胸痛剧烈,憋闷气短,心悸怔忡或胃痛伴呕吐,大汗淋漓,四肢厥逆,表情淡漠或烦躁,面色苍白,口唇紫暗,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉迟结代或脉微欲绝。②心气阴虚、心络瘀阻型:卒然胸痛,胸中憋闷,心悸不宁,烦躁不安或淡漠,自汗乏力,舌质红或紫暗,苔薄白或薄黄,脉细数或微细结代。

1.3 方剂组成:促灌注心 1 号由四逆加人参汤加味组成(附子、干姜、炙甘草、人参、生地黄、赤芍、川芎、水蛭、地龙)。促灌注心 2 号由生脉散加味组成(西洋参、麦冬、五味子、黄芪、赤芍、川芎、水蛭、地龙、黄连、知母)。两组处方由本院制剂室分别制成两种滴丸,每丸 100 mg。

1.4 治疗方法:入选患者均无溶栓禁忌证,并按照 STEAMI 溶栓治疗方案于入院时给予尿激酶 1 500 kU 静脉溶栓,同时给予常规药物治疗。治疗组入院时辨证分型属心阳虚脱、心络瘀阻型 21 例,

属心气阴虚、心络瘀阻型 25 例,分别在对照组治疗基础上,即刻含服后吞服促灌注心滴丸 1 号或 2 号各 10 粒,1.5 h 后再吞服 10 粒,之后每次 10 粒,每日 3 次。治疗期间如证型转化,两种滴丸可以互换服用,疗程均为 4 周。

1.5 心肌组织再灌注状态评估:以心电图单导联 ST 段回落指数(STR)作为判断心肌组织灌注状态的指标,以 STR≥50% 定义为 ST 段回落,≥70% 为 ST 段完全回落,<50% 为 ST 段回落不良。分析两组患者溶栓后 1.5、2、3 h ST 段回落情况;24 h 内动态心电图观察有无 ST 段无症状再抬高现象,以判断心肌组织是否得到持续灌注。

1.6 观察指标:于溶栓后 1 周、1 个月、3 个月采用多普勒二维超声心动图(2DE)测定两组患者的左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末容积(LVESV)和左室射血分数(LVEF);于入院时及溶栓后 1 周、1 个月时用静息心电图测量静息心率(RHR)以作为判断病情预后的参考。

1.7 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}±s$ )表示,计数资料以百分率表示,分别采用  $t$  检验和  $U$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心肌组织再灌注情况比较(表 1):溶栓治疗 1.5 h 起治疗组 STR≥50% 者的比例较对照组有增多趋势,至 3 h 时两组间比较差异有统计学意义,STR≥70% 者的比例亦较对照组明显增多( $P<0.01$  和  $P<0.05$ ),说明促灌注心滴丸在溶栓治疗后增加了心肌组织的灌注率。动态心电图监测结果显示,成功再灌注后治疗组和对照组患者 24 h 内无症状的 ST 段一过性反复抬高者分别有 5 例(占 10.87%)和 16 例(占 34.78%),两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),提示促灌注心滴丸可使心肌组织得到持续灌注,能防治心肌缺血性损伤。

表 1 两组 STEAMI 患者溶栓治疗后各时间点不同心电图单导联 STR 变化率患者的比例

组别	溶栓后 时间	例 数	不同 STR 变化率时的患者比例【%(例)】		
			STR<50%	STR≥50%	STR≥70%
对照组	1.5 h	46	58.70(27)	41.30(19)	0 (0)
	2 h	46	36.96(17)	63.04(29)	45.65(21)
	3 h	46	34.78(16)	65.22(30)	54.35(25)
治疗组	1.5 h	46	54.35(25)	45.65(21)	4.35(2)
	2 h	46	28.26(13)	71.74(33)	52.17(24)
	3 h	46	15.22(7)	84.78(39) <sup>b</sup>	71.74(33) <sup>a</sup>

注:与对照组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

作者简介:赵瑞华(1959-),女(汉族),山东省人,副主任医师。

2.2 两组左心室功能及 RHR 比较(表 2);两组间反映左心室收缩功能的指标差异随时间延长逐渐增大,治疗组 LVEDV、LVESV 自溶栓 1 周后逐渐缩小,LVEF 则逐渐增加,两组在 1 个月时差异即有统计学意义,3 个月时差异更为显著( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。说明促灌活心滴丸可改善 AMI 患者的心脏功能。入院时两组 RHR 无明显差异,随着治疗时间延长,治疗组 RHR 逐渐下降,1 个月时两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明促灌活心滴丸可以改善 AMI 的预后。

表 2 两组 STEAMI 患者溶栓治疗后 LVEDV、LVESV、LVEF、RHR 的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LVEDV(ml)		
		溶栓 1 周	溶栓 1 个月	溶栓 3 个月
对照组	46	160.37±27.60	162.11±25.32	160.38±24.34
治疗组	46	151.28±20.63	149.37±26.51 <sup>a</sup>	142.05±23.21 <sup>b</sup>
组别	例数	LVESV(ml)		
		溶栓 1 周	溶栓 1 个月	溶栓 3 个月
对照组	46	64.37±21.42	62.60±28.27	59.47±23.55
治疗组	46	56.12±22.03	53.06±23.17 <sup>a</sup>	48.39±25.18 <sup>b</sup>
组别	例数	LVEF		
		溶栓 1 周	溶栓 1 个月	溶栓 3 个月
对照组	46	0.527±0.054	0.533±0.083	0.536±0.071
治疗组	46	0.556±0.072	0.582±0.080 <sup>a</sup>	0.620±0.076 <sup>b</sup>
组别	例数	RHR(次/min)		
		入院时	溶栓 1 周	溶栓 1 个月
对照组	46	81.91±13.87	77.73±13.44	76.29±12.93
治疗组	46	82.63±13.62	71.54±12.76 <sup>c</sup>	69.16±11.35 <sup>cd</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与本组入院时比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

AMI 再灌注治疗不仅需要开通梗死相关大血管,更重要的是防止微血管无复流或慢血流发生,使心肌组织得到充分的血液灌注。评估心肌组织灌注的方法有多种,单导联 STR 具有无创、简便易行、准确度高的特点,与 TIMI 心肌灌注血流分级相比更能反映心肌组织灌注状态,对临床预后的预测作用大于 TIMI 血流分级<sup>[1-4]</sup>。因此,以单导联 STR 评估心肌组织再灌注状态更适合基层医院应用。近几年 AMI 的 RHR 对临床预后的预测价值备受重视,研究证明 AMI 后心率持续性增高与病死率增高密切相关<sup>[5]</sup>;RHR 预示着 AMI 的发生发展及预后<sup>[6]</sup>;过快的心率是 AMI 患者死亡及再住院的强烈预测因子<sup>[7]</sup>。所以选择 STR 与 RHR 评估 AMI 患者心肌组

织再灌注状态和临床预后是可行的。

AMI 属中医“真心痛”范畴,以阳气虚脱、瘀血痹阻心络为主,病情危急凶险,变化迅速,用于 AMI 溶栓救治的药物剂型必须速效且便于服用,研究表明,复方丹参滴丸有明显增强 AMI 溶栓疗效的作用<sup>[8]</sup>,故我们选取的大滴丸剂服用方便、速效是其优势。目前认为,AMI 无复流及慢血流现象与微血管栓塞、结构破坏、痉挛及缺血/再灌注(I/R)损伤等因素有关。中医认为“气为血之帅”,“气行则血行”,故微循环无复流与慢血流当从气血辨治。曲丽霞等<sup>[9]</sup>通过临床观察证实,益气化痰中药通过保护 AMI 再灌注后心肌微血管功能,可使梗死心肌功能得以改善。中医经方经过历代医家临床实践和现代医学研究验证疗效确切,我们在前期以四逆加人参汤、生脉散与活血化瘀药组方治疗 AMI 并发心源性休克也取得了理想疗效<sup>[10]</sup>,这正是本研究中选药的重要依据。

根据辨证与辨病相结合的方法,前壁 AMI 除胸痛、胸闷外,多出现窦性心动过速、室性心律失常、心力衰竭及心源性休克,可见烦躁不安、乏力自汗、舌质红或紫暗、脉细数或细数结代,证型应属心气阴虚、心络瘀阻,以益气养阴、化痰通络为治则。有研究证实,养阴益气活血方可显著提高培养人脐静脉内皮细胞中 6-酮-前列环素  $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> )含量及组织型纤溶酶原激活物(t-PA)活性,抑制组织型纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性,降低内皮素(ET)含量,提高一氧化氮(NO)含量;养阴益气活血方药的相互配伍在抗栓溶栓方面具有协同作用,养阴生津是治疗血瘀证的重要法则<sup>[11]</sup>。生脉散是治疗心气阴虚型心系疾病的经典名方,其药理作用相当广泛。动物研究表明,生脉散对离体大鼠 I/R 损伤心脏具有保护作用<sup>[12]</sup>。因心气阴虚型患者可见烦躁、脉细数等阴虚内热症状,故以西洋参益气养阴、清热除烦。光谱分析测定证实生脉散含有丰富的人体必需微量元素,参与酶的合成和机体的代谢,而以西洋参组方的生脉散煎煮液比红参组方的煎煮液微量元素溶出率高<sup>[13]</sup>,提示西洋参组方的生脉散可能通过大量微量元素参与心肌再灌注过程中酶的代谢,保护线粒体结构的相对完整性,对缺血性损伤心肌的保护作用比红参更强,也说明促灌活心滴丸选药的有效性。黄芪甘温助西洋参大补元气;稍佐黄连、知母助西洋参清心除烦、滋生阴液;黄连的主要成分小檗碱具有抗 I/R 心律失常、舒张血管和心脏正性肌力作用<sup>[14]</sup>;知母与黄芪合用还能拮抗儿茶酚胺减慢心

率,提高心肌储备<sup>[15]</sup>;赤芍、川芎、水蛭、地龙化痰通络止痛。研究证实活血化瘀药可广泛作用于凝血过程多个环节,具有降低血黏度、抗血小板、抗凝血酶、纤溶、解除微血管痉挛、改善微循环的作用<sup>[16]</sup>。

非前壁 AMI 除剧痛、胸闷外,更多见于严重缓慢性心律失常、低血压、休克,表现为大汗淋漓、四肢厥逆、表情淡漠、面色苍白、舌质紫暗、脉沉迟结代或脉微欲绝,属于心阳虚脱、心络瘀阻证型,故拟四逆加入参汤加味以益气回阳固脱、化痰通络止痛。动物实验显示,四逆汤提取物能增加低氧处理的大鼠血管内皮细胞培养液中 NO、前列环素(PGI<sub>2</sub>)含量及 PGI<sub>2</sub>/血栓烷 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)比值<sup>[17]</sup>,起到舒张血管及抗凝血作用;并能明显减轻心肌 I/R 过程中线粒体的氧化损伤<sup>[18]</sup>;还能缩短 AMI 患者溶栓过程中 ST 段抬高时间,降低心肌梗死总负荷和再灌注心律失常发生率<sup>[19]</sup>。而四逆加入参汤在冠心病心绞痛的治疗中不但和单硝酸异山梨醇酯疗效相似,且可改善患者的生活质量<sup>[20]</sup>。方中生地黄清热凉血、养阴润燥,以防附子、干姜过于燥热伤及阴血,药理研究提示,生地黄能明显改善血瘀证大鼠血液流变学相关指标,具有改善微循环的作用<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,以四逆加入参汤和生脉散两个经典方剂加味组成的促灌活心滴丸联合 AMI 常规溶栓再灌注治疗,治疗组 STR≥50%者的比例在溶栓后 1.5 h 起即较对照组有增多趋势,而≥70%者的比例也明显增多;治疗组再灌注成功后 24 h 内无症状的 ST 段一过性抬高者则较对照组明显减少,说明促灌活心滴丸可以促进心肌组织稳定持续的血液灌注。在改善左心室收缩功能方面,3 个月时治疗组较对照组显示出明显优势,说明两组方药有保护心肌、改善心脏功能的作用。治疗组 RHR 随治疗时间延长逐渐下降,1 个月时与入院时及对照组有显著差异,提示促灌活心滴丸有降低心脏不良事件发生、改善临床预后的作用。

综上所述,促灌活心滴丸在 AMI 抢救过程中按证候分型选药体现了中医辨证论治的特色,能够切合疾病病机,可增加梗死相关血管再通率,改善冠脉微循环,促进心肌组织再灌注,进而挽救缺血濒死心肌,改善心脏功能和 AMI 预后。

参考文献

[1] 刘伊丽. 重视心电图在评价心肌灌注中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(9): 777-778.

[2] 魏芳晶, 张福春, 毛节明, 等. 急性心肌梗死急诊介入治疗后心肌灌注评价方法的研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2005, 13(2): 87-89.

[3] 张大鹏, 杨新春, 王乐丰, 等. ST 段抬高的急性心肌梗死急诊介入治疗后单导联 ST 段回落不良对预后的影响及其预测因素[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 227-232.

[4] 乔青, 张荣林. 心肌组织再灌注与心电图 ST 段回落的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(13): 2188-2189.

[5] 黄元铸. 心率与冠心病关系的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(6): 574-576.

[6] 王淑斐, 许金成, 陈紫平, 等. 静息心率与急性心肌梗死关系的临床探讨[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008, 22(3): 232-234.

[7] 王春梅, 吴学思, 韩智红, 等. 心率水平对急性心肌梗死患者长期预后的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2009, 28(1): 10-13.

[8] 张冀军, 牛青英. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死溶栓治疗的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5): 312-313.

[9] 曲丽霞, 马俊, 朱巧. 益气化痰汤对急性心肌梗死再灌注后心肌微血管保护作用的观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(5): 303-305.

[10] 赵瑞华. 益气回阳救阴法联用大剂量多巴胺和小剂量硝普钠治疗重度心源性休克疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6(8): 375-376.

[11] 杨洁红, 张宇燕, 王华锋. 养阴益气活血方对培养人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶功能的作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 3-5.

[12] 刘红, 艾民仙, 阳辉. 用生脉散预处理的兔血清对大鼠离体心脏缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 中成药, 2008, 30(4): 594-596.

[13] 李铭芳, 柳英霞, 万益群. 电感耦合等离子体原子发射光谱测定生脉散中多种微量元素[J]. 光谱学与光谱分析, 2008, 28(2): 436-440.

[14] 王瑞国, 方泰惠. 小梁碱心血管药理研究述评[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 239-241.

[15] 胡宇驰, 侯家玉. 知母、黄芪对小鼠实验性心肌梗厚及应激反应能力的影响[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 369-374.

[16] 杨海贤, 赵刚, 于学宽, 等. 活血化瘀中药对内毒素休克大鼠心脑血管损伤的防治作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(1): 26-28.

[17] 刘平, 葛迎春, 马天舒, 等. 低氧条件下四逆汤及组方药提取物对大鼠血管内皮细胞释放 PGI<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub> 和 NO 的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(10): 988-992.

[18] 赵丹洋, 赵明奇, 吴伟康. 四逆汤抗心肌缺血-再灌注线粒体氧化损伤的作用及机制研究[J]. 中药材, 2008, 31(11): 1681-1685.

[19] 吴伟康, 苏建文, 林曙光, 等. 四逆汤防治急性心肌梗死溶栓疗法再灌注损伤的动态心电图研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(10): 744-746.

[20] 邹春, 秦鉴, 黄荣华. 四逆加入参汤治疗冠心病心肌缺血的临床研究[J]. 中医药学刊, 2003, 21(5): 665-667.

[21] 赵润生, 张一昕, 苗冬雪, 等. 生地黄对血瘀模型大鼠血液流变性的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3): 123.

(收稿日期: 2009-08-14)

(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

- ① 珠海健帆: 血液灌流器 ..... (封 2)
- ② 天津红日药业: 血必净注射液 ..... (封底)